



*Universidad Michoacana De  
San Nicolás De Hidalgo*

*Facultad de Químico Farmacobiología  
Laboratorio de Neurobiología*

**“Perfil de lípidos durante el desarrollo postnatal  
de ratas con restricción calórico-proteica”**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO FARMACOBIOLOGO**

QUE PRESENTA:

**CÉSAR ADRIÁN GÓMEZ CORREA**

ASESOR DE TESIS:

**D. en C. ROSALIO MERCADO CAMARGO**

MORELIA, MICHOACÁN, ENERO 2011

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Neurobiología de la Facultad de Químico Farmacobiología de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo bajo la dirección del D. en C. Rosalio Mercado Camargo. El trabajo de Investigación fue parcialmente apoyado por CIC-U.M.S.N.H. 26.2 (2010).

*Dedico esta tesis a:*

*Mis padres por estar conmigo siempre; a mi papá Gustavo Gómez Navarrete por ser un ejemplo de vida, por proteger los valores familiares, por desinteresarse de sí mismo para velar por su familia, a mi mamá María Rosalina Correa Mancera por toda esa fuerza que muestra día a día y que inspira a seguir adelante, por no dejarse caer y cuidar siempre de nosotros.*

## ***Agradecimientos:***

Ante todo he de agradecer a mis padres y a mis hermanos su contribución al crear un ambiente que me permitió dejar correr mis ideas a cualquier hora del día, hallando siempre unos oídos dispuestos.

Agradezco la asesoría de D. en C. Rosalio Mercado Camargo por sus innumerables consejos, por sus acertadas aclaraciones y por toda su ayuda, sugerencias y esfuerzo. A mis sinodales; D. en C. Consuelo de Jesús Cortés Penagos, D. en C. María Carmen Bartolomé Camacho, M. en C. Berenice Yahuaca Juárez, por su adecuada puesta en limpio, sus aportaciones, sus consejos y sugerencias, a Q.F.B Judith E. Prieto por las contribuciones, consejos y por todo el apoyo a lo largo de este trabajo.

Sin todos ellos la presente tesis no hubiera sido posible, pero hay muchas más personas a quienes deseo expresar mis agradecimientos por toda su ayuda mostrada, creo que nunca terminare de agradecer, empezare por mis compañeros, que mas que compañeros fueron mis maestros durante este periodo, a; Sacnité A., Jaime A., Luis P., Blanca J., Angelica S., Gustavo N., Susana B., Roberto E., Pablo C.

Gracias también a todas esas personas que de alguna u otra forma siempre estuvieron ahí para darme su apoyo; Paulina M., Cesar C., Mauro A., Arcadio A., Raúl V., Oscar M., Érica M., Javier R., Juvenal P., Teresita M., Francisco M. solo por mencionar algunas de las tantas personas que con su entusiasmo y afecto hicieron posible este trabajo, también deseo agradecer por esa fuerza especial que nos dejaron algunas personas que ya no están con nosotros, mi amiga Dacil C.<sup>†</sup> y mi amigo Benjamín M.<sup>†</sup>

## Tabla de contenido

<b>I. Lista de abreviaturas .....</b>	<b>1</b>
<b>II. Resumen .....</b>	<b>2</b>
Palabras Clave:.....	2
<b>III. Abstract.....</b>	<b>3</b>
Keywords: .....	3
<b>IV. Introducción .....</b>	<b>1</b>
Alimentación .....	1
Desnutrición .....	1
Tipos de desnutrición.....	2
Incidencia de la desnutrición.....	4
Desnutrición Infantil .....	8
Programación Fetal.....	8
Síndrome metabólico .....	10
Enfermedad Cardiovascular .....	11
Obesidad ó Sobrepeso en México.....	12
Metabolismo de los lípidos.....	13
Metabolismo de las lipoproteínas .....	13
Trastornos del metabolismo de lípidos .....	16
Incidencia y prevalencia.....	19
Modelos de restricción calórico-proteica.....	20

<b>V. Justificación.....</b>	<b>22</b>
<b>VI. Hipótesis.....</b>	<b>23</b>
<b>VII. Objetivos generales.....</b>	<b>23</b>
<b>VIII. Objetivos particulares. ....</b>	<b>23</b>
<b>IX. Material y Métodos.....</b>	<b>24</b>
Animales de experimentación.....	24
Aspectos éticos.....	24
Tipos de Alimentación.....	25
Distribución de los grupos de ratas madre.....	25
Distribución de los grupos de ratas cría.....	26
Determinación de parámetros bioquímicos.....	28
Análisis estadístico.....	28
<b>X. Resultados.....</b>	<b>29</b>
Peso corporal de las madres durante la gestación.....	29
Seguimiento del peso corporal desde el nacimiento hasta los 60 días de edad.....	30
Seguimiento de los parámetros bioquímicos en plasma de las ratas cría desde el nacimiento hasta los 60 días de edad.....	32
<b>XI. Discusión.....</b>	<b>37</b>
<b>XII. Conclusión. ....</b>	<b>39</b>
<b>XIII. Bibliografía.....</b>	<b>40</b>

## Índice de Figuras

Figura 1. - (a) Desnutrición Marasmática. (b) Desnutrición Kwashiorkor. ....	3
<b>Figura 2.</b> - Incidencia de la desnutrición por regiones. ....	5
Figura 3. - Prevalencia de bajo peso para la edad de menores de cinco años en México. ....	7
Figura 4. Teoría de la programación, la malnutrición materna durante la gestación produce una agresión in útero que altera la nutrición normal y el desarrollo fetal. (Modificado de Moreno y Damau, 2001).....	9
<b>Figura 5.</b> - Estructura básica de las lipoproteínas.....	14
<b>Figura 6.</b> - Estrategia experimental, distribución de los grupos de ratas madre. ....	26
Figura 7. - Estrategia experimental; distribución de los grupos y diferentes dietas.....	27
Figura 8. - Alimento consumido por las ratas madre. ....	29
<b>Figura 9.</b> - Peso de las ratas madre. ....	30
Figura 10. – Peso corporal de las ratas cría.....	31
Figura 11. – Longitud céfalo-sacra de las ratas cría.....	31
Figura 12. – Índice de masa corporal de las ratas cría.....	32
Figura 13. – Nivel de glucosa en las ratas cría.....	33
Figura 14. - Nivel de colesterol total en las ratas cría.....	33
Figura 15. - Nivel de triglicéridos en plasma en las ratas cría. ....	34
Figura 16.- Nivel de Colesterol de alta densidad (HDL) en las ratas cría.....	35
Figura 17.- Nivel colesterol de muy baja densidad (VLDL) de ratas cría.....	35

Figura 18. – Nivel de colesterol de baja densidad (LDL) de ratas cría..... 36

Figura 19. - Nivel de albumina en las ratas cría. .... 36

## **I. Lista de abreviaturas**

❖ DCP	❖ Desnutrición Calórico-proteica
❖ g	❖ Gramos
❖ °C	❖ Grados Centígrados
❖ hr	❖ Horas
❖ cm	❖ Centímetros
❖ d	❖ Días
❖ G-1s	❖ Primera Semana de Gestación
❖ G-2s	❖ Segunda Semana de Gestación
❖ G-3s	❖ Tercera Semana de Gestación
❖ L-1s	❖ Primera Semana de Lactación
❖ L-2s	❖ Segunda Semana de Lactación
❖ L3-s	❖ Tercera Semana de Lactación
❖ F.N.	❖ Fecha de Nacimiento
❖ R.P.C.	❖ Restricción Proteico-calórica
❖ C.A.C.	❖ Cantidad de Alimento Consumida
❖ C.A.I	❖ Cantidad de Alimento Inicial
❖ C.A.F	❖ Cantidad de Alimento Final
❖ OMS	❖ Organización Mundial de la Salud
❖ BPN	❖ Bajo peso al nacer
❖ IUGR	❖ Restricción del crecimiento intrauterino.
❖ RPM	❖ Revoluciones por minuto
❖ ECV	❖ Enfermedad Cardiovascular
❖ HTA	❖ Hipertensión Arterial

## **II. Resumen**

La desnutrición durante el desarrollo intrauterino genera alteraciones que influyen en la salud durante la vida adulta, las modificaciones en respuesta a la misma en etapas tempranas de la vida se conocen como programación materno-fetal, estas modificaciones se presentan para sobrevivir al ambiente de escasos recursos y en la vida adulta servirán para ganar una ventaja competitiva, sin embargo, estas adaptaciones se volverán problemáticas si el organismo encuentra abundancia nutricional en el ambiente postnatal, manifestando diversas patologías en edad adulta (Obesidad, Diabetes, Hipertensión, Cardiopatías, entre otras) relacionadas con síndrome metabólico (SM). Trabajos previos en nuestro laboratorio han mostrado que existe disminución de peso, talla y otras alteraciones como incremento en los niveles de estrés oxidativo en ratas con restricción proteico-calórica (RPC). Por otro lado se ha reportado que existen cambios en los niveles de lípidos en el plasma sanguíneo de ratas con desnutrición y actualmente se desconoce si durante la recuperación alimenticia, estos niveles vuelven a sus valores basales. El objetivo del presente trabajo fue determinar si existen cambios en los niveles de triglicéridos, colesterol y en parámetros antropométricos (peso, talla, IMC) en un modelo de ratas con RPC con recuperación alimenticia (RA). Los resultados muestran que los niveles de triglicéridos y colesterol en ratas con recuperación alimenticia se incrementan a los 14 y 21 días de edad postnatal y los 60 días adquieren valores normales comparados con el grupo control. Estos datos apoyan la hipótesis del desequilibrio en la homeostasis de los ácidos grasos causada por el estrés de la RPC y su posible relación con el síndrome metabólico.

**Palabras Clave:** Desnutrición, Síndrome Metabólico, Colesterol, Triglicéridos.

### **III. Abstract**

Malnutrition during intrauterine development generates changes that could influence health in adulthood, the adaptation to these changes at early life stages are known as maternal-fetal programming, and are oriented to survive the environment of scarcity and in the adult life used to gain a competitive advantage, but these adjustments will become problematic if the organism have an abundant postnatal nutritional environment, showing various diseases in adulthood (Obesity, Diabetes, Hypertension, heart disease, etc.) related to metabolic syndrome (MS). Previous work in our laboratory have shown that there is reduced weight, size and other alterations such as increased levels of oxidative stress in rats with protein-calorie restriction (RPC). On the other hand it has been reported that there are changes in lipid levels in blood plasma of rats with malnutrition and currently it is unknown if the homeostasis in lipid levels return to basal levels during food recovery (FR). So, the aim of the present work was to explore in a rat model of PCR with FR, if there are changes in triglycerides and cholesterol homeostasis, and in anthropometric parameters (weight, height, BMI). The results showed increased levels of triglycerides and cholesterol in rats with nutritional recovery at 14 and 21 days old and subsequent regulation of these levels at 60 days compared with the control group. These data support the hypothesis of changes in fatty acids homeostasis caused by the PCR stress and it possible relationship with the metabolic syndrome.

**Keywords:** Malnutrition, metabolic syndrome, Cholesterol, Triglycerides.

## **IV. Introducción**

### **Alimentación**

Para el buen funcionamiento del organismo se requiere ingerir una dieta variada y equilibrada, la razón es que no existe un único alimento que proporcione todos los nutrientes para mantener la vida y la salud. El consumo regular de un conjunto de alimentos debe proporcionar las cantidades adecuadas de calorías (carbohidratos y lípidos) así como de elementos que formaran parte del individuo (proteínas) además de otros elementos que también forman parte de procesos específicos (vitaminas, minerales y oligoelementos). La base de una buena nutrición reside en el equilibrio, la variedad y la moderación de la alimentación.

### **Desnutrición**

El estado nutricional en condiciones normales es la resultante del balance entre lo consumido y lo requerido, lo cual está determinado por la calidad y cantidad de nutrientes de la dieta y por el aprovechamiento en el organismo. La desnutrición es un estado patológico provocado por la falta de ingesta o absorción de alimentos o por estados de exceso de gasto metabólico, las principales causas de que un individuo presente un inadecuado estado nutricional generalmente son la carencia de recursos económicos, malos hábitos nutricionales (costumbres o tradiciones) o las enfermedades que comprometen el buen estado nutricional.

La desnutrición adquiere importancia debido a su alta incidencia a nivel global, se estima que más de un tercio de las muertes infantiles tienen relación con esta enfermedad.<sup>1</sup> La desnutrición representa un problema en la mayoría de los países en desarrollo. La OMS incluye a la desnutrición en la categoría de

enfermedades de rezago, ya que puede ser prevenible y se asocia principalmente a poblaciones marginadas de escasos recursos económicos.

La desnutrición se genera por diferentes déficits de nutrientes, sus síntomas no son los mismos en todos los casos y no se presentan en la misma etapa. Esto indica que cada ser humano la puede presentar en cualquier etapa de su vida, es decir la desnutrición se puede presentar en etapa prenatal, perinatal y/o postnatal. Dependiendo de la etapa en que se presente, tendrá consecuencias diferentes, pudiendo ser estas de naturaleza reversible o irreversible.<sup>2</sup>

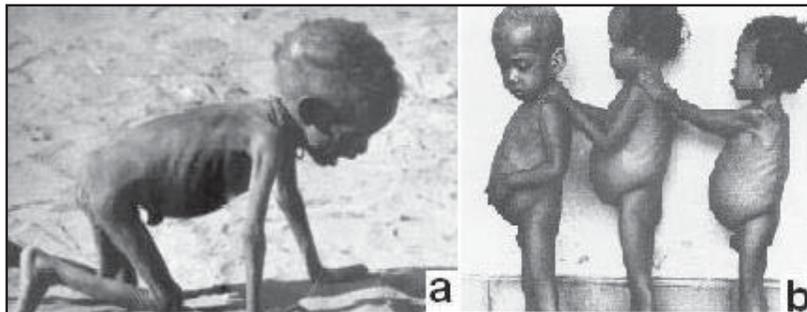
Uno de los principales factores de la desnutrición infantil es la desnutrición materna, antes o durante el embarazo, con el riesgo de presentar bajo peso al nacer. Otros factores son las enfermedades infecciosas, ya que se acompaña generalmente de anorexia, vómitos, disminución de la absorción intestinal y aumento del catabolismo corporal. Así mismo esta enfermedad tiene como consecuencias; alto riesgo de complicaciones como infecciones, flebitis, embolismo pulmonar, falla respiratoria, baja cicatrización de heridas y fistula.<sup>3</sup>

Según el manual internacional de clasificación de enfermedades CIE-10 el diagnóstico de esta enfermedad se apoya en evidencias de datos clínicos, se considera a una persona con desnutrición si el peso observado es inferior al valor promedio de la población de referencia y la severidad aumenta conforme se aleja del promedio.<sup>4</sup> La valoración nutricional debe formar parte integral de toda evaluación clínica con el fin de identificar pacientes que requieren un soporte nutricional para así disminuir los riesgos de morbimortalidad.

### ***Tipos de desnutrición***

La desnutrición se genera por el déficit de nutrientes, pero puede manifestar diversos síntomas dependiendo de cuál sea el nutriente que haga falta

principalmente, *si la desnutrición es proteico-calórica* provoca ciertas patologías como; Marasmo, Kwashiorkor, y Kwashiorkor Marasmático que afectan a los niños en edad de crecimiento. La causa principal del marasmo es la inanición por dieta deficiente tanto en proteínas como en calorías, aparece en los 3 primeros años de la vida con las siguientes manifestaciones: falta de crecimiento, que se aprecia por el peso corporal, consunción de músculos de grasa subcutánea, diarreas, alopecia, signos de deficiencia vitamínica y deshidratación (Figura 1a) La desnutrición Kwashiorkor se produce por una dieta muy escasa en proteínas, se presenta en la primera infancia, entre los 1 y 3 años con las siguientes manifestaciones; falta de crecimiento, edema, atrofia muscular con conservación de grasa subcutánea, irritabilidad, dermatosis descamativa, úlceras, grietas en la piel, anemia moderada, signos de deficiencia vitamínica (Figura 1b). La desnutrición Kwashiorkor Marasmático es una combinación de las dos anteriores.



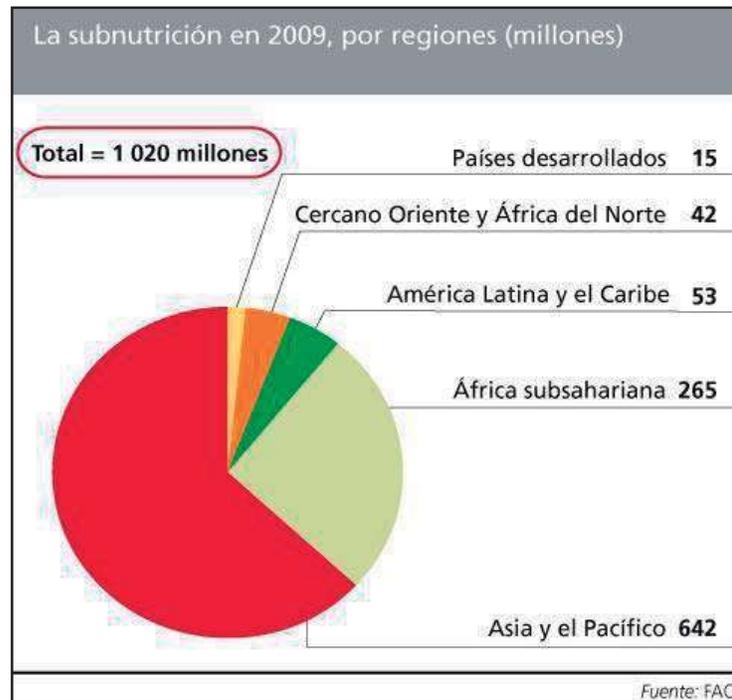
**Figura 1.** - (a) Desnutrición Marasmática. (b) Desnutrición Kwashiorkor.

El tipo de desnutrición mencionada es de carácter exógeno y se conocen como desnutrición primaria, pero existe la desnutrición secundaria que es consecutiva a otros procesos como: trastornos en la absorción, en el almacenamiento y mayor excreción de nutrientes, lo que quiere decir que a pesar de tener una dieta adecuada el organismo no es capaz de aprovechar los nutrientes.<sup>5</sup>

### ***Incidencia de la desnutrición***

El problema de desnutrición a nivel global se debe principalmente a problemas económicos de las poblaciones con rezago alimenticio a largo plazo, esto es que el individuo no puede comprar los alimentos que están disponibles. Acoplado a problemas adicionales como; la sequía, las inundaciones, la guerra y la enfermedad pueden provocar un déficit de alimentos que, sin la intervención del gobierno u organizaciones de ayuda, puede convertirse en crisis alimentaria.<sup>6</sup>

En 2009, la FAO estima que 1 020 millones de personas están desnutridas en todo el mundo. Se trata de la cifra más alta desde 1970, primer año para el que se dispone de estadísticas comparables.<sup>7</sup> Este aumento es un fenómeno mundial de hecho todas las regiones del mundo se han visto afectadas por el aumento de los índices de desnutrición: En Asia y el pacífico, la región más poblada del mundo, vive el mayor número de personas que padecen desnutrición (642 millones). En el centro y sur de África existe la prevalencia más elevada de la desnutrición en relación con la población (32 %). En América Latina y el Caribe, también se produjo un marcado aumento (12,8 %). Incluso en los países desarrollados, la desnutrición ha llegado a ser una preocupación cada vez mayor (Figura 2).



**Figura 2.** - Incidencia de la desnutrición por regiones.

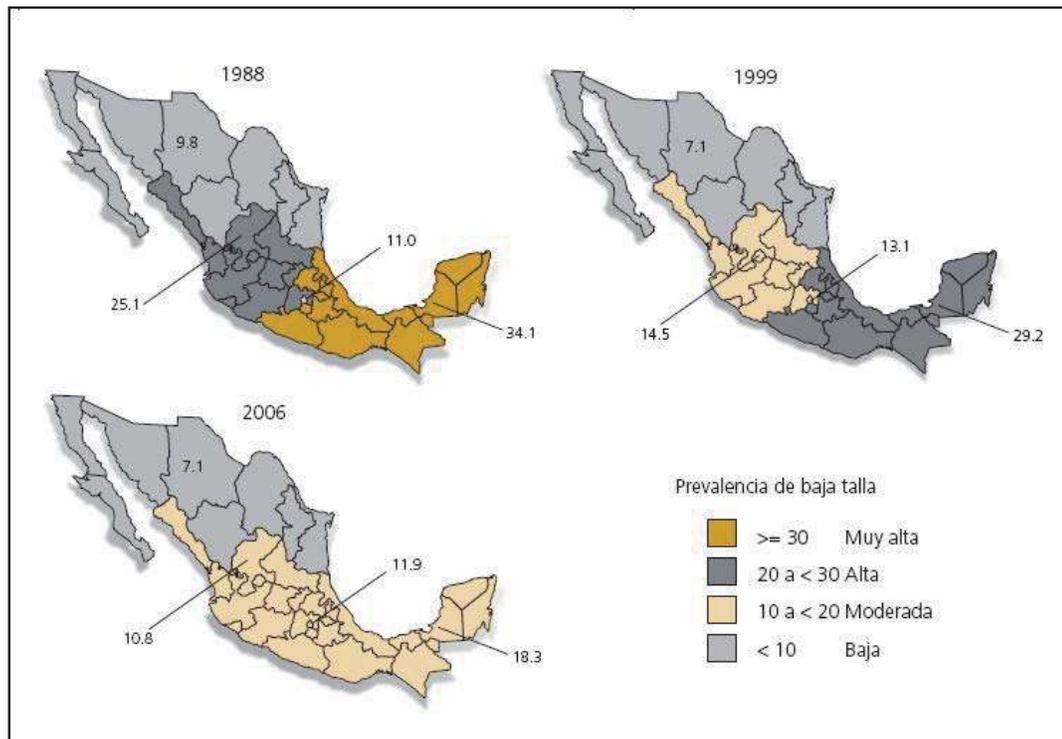
### ***Incidencia en México***

La desnutrición y la obesidad son, actualmente, los principales problemas de nutrición de la población mexicana. La prevalencia de la desnutrición ha disminuido notablemente en las últimas décadas, especialmente en las regiones norte y centro del país. (En la década de 1990 México fue el sexto país que más disminuyó la prevalencia de bajo peso en niños menores de 5 años).<sup>8</sup> Sin embargo, la desnutrición crónica continúa siendo un problema de salud pública, sobre todo para los niños menores de 5 que pertenecen a las familias de los niveles más bajos de condición de bienestar y para los habitantes de comunidades rurales predominantemente indígenas.<sup>9</sup>

Los primeros informes sobre la situación nutricional de algunos grupos de población en nuestro país datan de finales del siglo XIX. En 1889 se publicaron informes sobre la presencia de pelagra, una condición resultante de la deficiencia severa de una de las vitaminas del complejo B (niacina).<sup>9</sup>

Actualmente las principales fuentes de información que se cuentan en México son tres encuestas nacionales de nutrición y salud realizadas en 1988, 1999 y 2006. Siendo la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT-2006) la que más información recabó al respecto.

La disminución de la prevalencia de baja talla más importante del país se registró en la región sur y pasó de 34.1% en 1988 a 18.3% en 2006. La región centro también observó cambios considerables al pasar de 25.1% en 1988 a 10.8% en 2006. En la región norte, donde las prevalencias de baja talla eran menores desde 1988, se reconocieron cambios sólo entre 1988 y 1999. Desde entonces, la prevalencia se ha mantenido estable. Hasta 9.8% de los niños preescolares del norte presentaba baja talla en 1988; para 1999 y 2006 esta cifra pasó a 7.1%. La región Ciudad de México se ha mantenido sin cambios de importancia desde 1988 a la fecha. En 1988 había una gran variabilidad en la prevalencia de baja talla en el territorio nacional, (Figura 3); por ejemplo, en 1988 en la zona sur había grandes desigualdades en la prevalencia de talla baja en la población preescolar entre regiones (alrededor de 3.5 veces mayor en el sur respecto del norte). Hoy en día, después de 18 años, se ha observado una reducción de la desigualdad (alrededor de 2.5 veces mayor en el sur que en el norte).<sup>10</sup>



**Figura 3.** - Prevalencia de bajo peso para la edad de menores de cinco años en México.

El análisis estatal de la prevalencia de peso bajo para la edad en menores de cinco años de edad permite observar que los estados con la mayor prevalencia son Chiapas (10.3%), Hidalgo (8.3%), Oaxaca (7.7%), Guerrero (7.6%) y Yucatán (7.5%), todos ellos pertenecientes a la región sur del país, el estado de Michoacán presenta una prevalencia de 5.0% que lo ubica a la mitad de la tabla, estados del norte de México como Nuevo León y Baja California tienen la menor prevalencia de peso bajo para la edad, 1.7% y 2.1% respectivamente, seguidos por Puebla (2.6%) y Jalisco (2.7%). En particular Michoacán presenta el valor más bajo de incidencia de emaciación (peso bajo para la talla) con 0.5% junto con Tabasco y Colima; por otro lado, Sonora y Baja California representan las cifras más altas con 3.4% y 3.2%, respectivamente lo que tal vez permita introducir el término “altos y delgados” en los niños de estos dos últimos estados en particular.<sup>10</sup>

## ***Desnutrición Infantil***

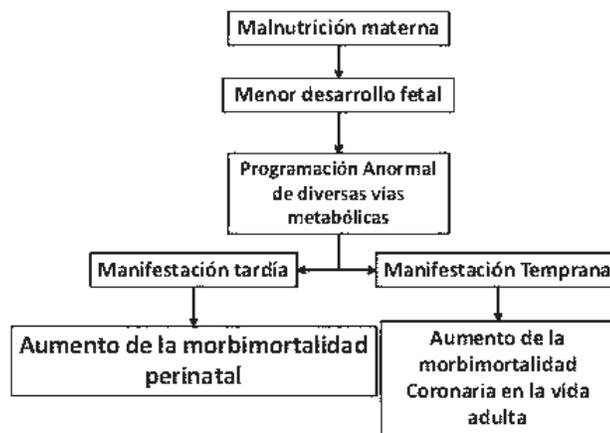
Los requerimientos nutricionales de los lactantes y niños reflejan las necesidades únicas a esta edad por los cambios del crecimiento y desarrollo así como para el mantenimiento. Además, puesto que la tasa metabólica de los lactantes y niños es más alta y que el recambio de nutrientes es más rápido que en el adulto, las necesidades nutricionales únicas para el crecimiento y desarrollo se superponen a los requerimientos de mantenimiento más altos que los del adulto. La provisión de estas necesidades es más alta sobretodo en los miembros más pequeños que se dificulta por la falta de dientes y sus procesos metabólicos y digestivos limitados.<sup>11</sup>

La incidencia de lactantes con bajo peso al nacer es considerablemente alta, por ejemplo en estados unidos son cerca del 7%, resultados en México muestran que el 5% de niños menores de cinco años de edad se clasificaron con bajo peso. La preocupación que la nutrición inadecuada en cualquier momento del periodo de proliferación celular de los diversos sistemas orgánicos, en especial el sistema nervioso central, pueda derivar en deficiencias celulares no recuperables. Esta inquietud se basa de manera fundamental en la evidencia obtenida en roedores pero se considera aplicable a todas las especies<sup>48</sup> si es así, el lactante prematuro cuyo cerebro tenga un crecimiento considerable en el último trimestre de gestación es muy vulnerable a la nutrición inadecuada.<sup>11</sup> La discapacidad intelectual es el principal problema socio-económico de la atención de la salud. Los factores importantes de riesgo son la desnutrición, privación cultural, la atención de salud, y la consanguinidad parental, se sabe que la mayoría de las formas graves de discapacidad tienen causas genéticas.<sup>12</sup>

## ***Programación Fetal***

El estado nutricional durante la gestación y periodo postnatal condicionan de manera directa el desarrollo del individuo, ya que la baja o deficiente calidad de la dieta en estas etapas críticas del desarrollo infantil puede provocar

alteraciones tanto en la organización del sistema nervioso como en la constitución de diversos órganos, que pueden persistir hasta la edad adulta.<sup>2,13</sup> De no cumplirse con esta regla básica, el organismo desarrolla “ajustes” que le permitan continuar por algún tiempo en un estado de equilibrio tanto funcional, metabólico como conductual. Desde el punto biológico, cada organismo que sobrevive y se reproduce está, por definición, adaptado a su ambiente. Pero una vez adaptado, la estrategia de sobrevivencia exige condiciones sostenibles para que esta adaptación represente un beneficio real tanto al individuo como a la especie. El individuo desnutrido se adapta a su ambiente restringido en nutrimentos mediante un lento aumento del peso corporal sobre todo en los periodos tempranos del desarrollo, además de ajustar su metabolismo a la deficiente disponibilidad de nutrimentos pero es un riesgo. Estudios epidemiológicos demuestran la relación entre deficiencias nutricionales durante el desarrollo temprano con diferentes enfermedades en la vida adulta, (Figura 4) principalmente relacionadas con el uso y tolerancia de la glucosa, la resistencia a la insulina, con hipertensión y daño vascular y otras más vinculadas con el síndrome metabólico.<sup>2,14</sup>



**Figura 4.** Teoría de la programación, la malnutrición materna durante la gestación produce una agresión in útero que altera la nutrición normal y el desarrollo fetal. (Modificado de Moreno y Damau, 2001)

Se han realizado esfuerzos importantes para entender cómo son los impactos de la nutrición durante el período postnatal. Mientras que la nutrición materna durante el embarazo desempeña un papel esencial en el desarrollo adecuado del feto y la placenta, se conoce poco acerca de cómo impacta la nutrición materna en la salud de las crías. De hecho, el crecimiento prenatal es sensible a los efectos directos e indirectos de la ingesta dietética materna de las primeras etapas de la vida embrionaria, cuando los requerimientos de nutrientes para el crecimiento son insuficientes. Cuando hay deficiencia de alimentos no solo la etapa neonatal está en peligro, sino que la salud a lo largo de la vida es “programada”. En la descendencia de madres desnutridas se ha observado un crecimiento pobre y que se pueden desarrollar enfermedades importantes más adelante en la vida.<sup>13</sup>

La programación fetal del desarrollo, definida como el concepto de que un estímulo en un período crítico en el desarrollo fetal tiene efectos a largo plazo sobre la cría, fue originalmente acuñada por David Barker, en la Universidad de Southampton en Inglaterra. Barker y Col.<sup>13</sup> estudiaron los registros de nacimiento en el Reino Unido y Europa relacionados con diferentes condiciones de la madre y el peso del lactante y sus características físicas al nacer así como también el estado de salud posterior en su vida futura. Observaron que al haber desnutrición materna en la primera mitad de la gestación, seguida por nutrición adecuada a partir de la mitad de la gestación hasta el nacimiento, dio lugar a los bebés de peso normal al nacer, que fueron proporcionalmente de mayor talla y más delgados de lo normal. Esta desnutrición fetal dio lugar a una mayor incidencia de problemas de salud de cuando fueron adultos, incluida la obesidad, la diabetes y enfermedades cardiovasculares.<sup>13</sup>

### ***Síndrome metabólico***

El síndrome metabólico comprende una agrupación de factores, entre ellos la obesidad abdominal, dislipidemia, el metabolismo de los carbohidratos

perturbado, y la hipertensión.<sup>15</sup> El criterio para el diagnóstico del Síndrome Metabólico es el siguiente: circunferencia de cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres, TG  $\geq$  150 mg/dl, lipoproteínas de alta densidad < 40 mg / dl en hombres y <50 mg / dl en las mujeres, glucosa en ayunas  $\geq$  110 mg / dl y la presión arterial  $\geq$  130/85 mm Hg (o el uso de fármacos antihipertensivos), son necesarios tres de los criterios anteriormente mencionados para diagnosticar Síndrome Metabólico.<sup>16</sup> La más común de anomalías en los lípidos asociados con el Síndrome Metabólico son los niveles elevados de TG, los bajos niveles de HDL-C.<sup>17</sup> LDL se consideran la lipoproteína más aterogénica que las otras.<sup>18, 19</sup> Muchos estudios clínicos han mostrado una consistente asociación entre LDL y la incidencia de enfermedad aterosclerótica.<sup>20, 21</sup>

### ***Enfermedad Cardiovascular***

La aterosclerosis es un proceso degenerativo de los vasos sanguíneos que comienza con el depósito de lipoproteínas y células inflamatorias en la pared arterial con formación de estrías grasas, formadas por macrófagos llenos de lípidos y células espumosas, que progresan a placas complejas con centro necrótico lipídico y capa externa fibrosa, y posteriormente estas placas se pueden romper, soltando trombos y apareciendo la sintomatología clínica de la enfermedad cardiovascular (ECV).

En el inicio y desarrollo de este proceso aterosclerótico están implicados diferentes factores de riesgo que actúan sinérgicamente, como lípidos sanguíneos, HTA, diabetes mellitus, obesidad, tabaco, dieta, y estilo de vida sedentario, de forma que el riesgo cardiovascular derivado de la exposición simultánea a varios de ellos es superior al esperado, por la suma del riesgo de cada uno de ellos por separado.

Una gran variedad de estudios han puesto de manifiesto que el proceso aterosclerótico comienza en la infancia, que este proceso está en relación con las concentraciones elevadas de colesterol sanguíneo y que estas concentraciones pueden ser predictivas de colesterol sanguíneo elevado en la

edad adulta, aunque aún se desconoce el porcentaje exacto de riesgo de una futura enfermedad coronaria como consecuencia del colesterol aumentado en la infancia.

Tonstad y col.<sup>22</sup> han encontrado que los niveles de LDL-c, apo-B y sexo masculino se relacionan con el engrosamiento de la íntima-media de la arteria carótida en estudios de ECO Doppler, en niños de 10 a 19 años con hipercolesterolemia familiar.<sup>22</sup>

### ***Obesidad ó Sobrepeso en México***

En el siglo XXI ha aparecido la obesidad como otro problema de salud pública, cuya prevalencia que ha incrementado con gran rapidez y cuyas consecuencias se asocian a padecimientos crónicos, como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial. Los tratamientos para estas enfermedades implican altos costos para el sistema mexicano de salud; de ahí su importancia como problema pública. Esta condición se ha incrementado en todos los grupos poblacionales, aunque en mayor magnitud en las mujeres. El sobrepeso y la obesidad son provocados por un consumo excesivo de alimentos o por un inadecuado procesamiento de los alimentos por parte del organismo. La ingesta dietética, excesiva o desequilibrada, aunada a la falta de actividad física y a los estilos de vida sedentarios, ha provocado un incremento importante de población obesa y con sobrepeso, en la cual se incrementa el riesgo de padecer enfermedades como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades cerebro-vasculares y diversos tipos de cáncer. Por lo tanto, el riesgo de un incremento sin precedentes en los costos de los servicios de salud que el estado está obligado a otorgar a la población.<sup>9</sup>

Como respuesta a los problemas de nutrición en México, la política social del gobierno federal, que se ha implementado a lo largo de los dos últimos siglos, ha adoptado diferentes mecanismos de intervención para mejorar el acceso a los alimentos básicos, y por ende la nutrición, de los grupos de población más vulnerables y aquellos que habitan en zonas de difícil

acceso. Estos mecanismos han variado a lo largo del tiempo, dependiendo del tipo de modelo económico adoptado en cada época, tanto en el tipo de apoyo que otorgan, como en la población objetivo a la que van dirigidas.

### ***Metabolismo de los lípidos***

Los principales lípidos del organismo son los triglicéridos (TG), el colesterol libre (CL), el colesterol esterificado (CE) y los fosfolípidos (FL). Los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo constituyen la reserva energética más importante. El colesterol forma parte de las membranas celulares, es el precursor de las hormonas esteroidales y de los ácidos biliares. Los fosfolípidos componen las membranas celulares y lipoproteínas y hacen más solubles a estas estructuras. Los lípidos son solubles en grasa y para circular en la sangre, que es un medio acuoso forman complejos lipoprotéicos denominados lipoproteínas (

**Figura 5).** Estas están constituidas por un núcleo central de triglicéridos y ésteres de colesterol (lípidos no polares), recubierto por una capa de proteínas, fosfolípidos y colesterol libre, ordenados de tal manera que la parte no polar queda hacia el interior de la partícula donde están los lípidos no polares y la parte polar hacia el exterior, dirigida al medio acuoso.<sup>23</sup>

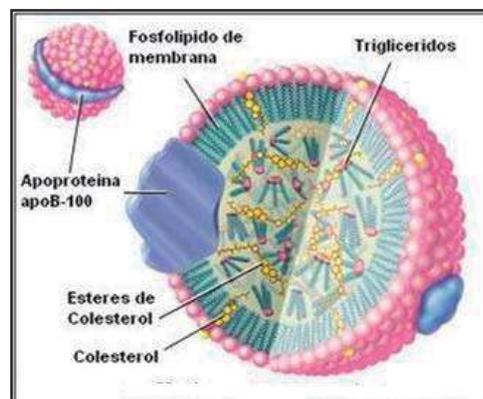
### ***Metabolismo de las lipoproteínas***

El colesterol es un constituyente importante de las membranas celulares, además de ser precursor de los ácidos biliares y de las hormonas esteroides. Los triglicéridos y los ésteres de colesterol son insolubles en agua y son

transportados en forma de proteínas, las cuales tienen un centro hidrófobo de lípidos insolubles rodeados por una cubierta de componentes polares (

**Figura 5).**

En la tabla I se muestran las características de las lipoproteínas y en la tabla II se muestra la clasificación de los lípidos de acuerdo con sus niveles normales, deseables, limítrofes, altos y muy altos, para el humano adulto.



**Figura 5.** - Estructura básica de las lipoproteínas. (Modificada de “*Encyclopædia Britannica, Inc, 2007*”).

Las apolipoproteínas también tienen un importante papel en la formación y metabolismo de las lipoproteínas, que incluye la activación o inhibición enzimática y el establecimiento de los puentes de interacción para los receptores celulares de éstas.<sup>37</sup>

**Tabla I.** - Características de las lipoproteínas.

			Composición Química (% de masa seca)				
Clase	Origen	Diámetro (A)	Triglicéridos	Esteres de Colesterol	Colesterol	Fosfolípidos	Proteínas
QM	Intestino	800 a 5000	86	3	2	7	2
VLDL	Hígado	300 a 800	55	12	7	18	8
LDL	VLDL	216	6	42	8	22	22
HDL	Intestino, hígado, QM, VLDL	75	3	13	4	25	55

**Tabla II.** Niveles normales y anormales de lípidos y lipoproteínas en sujetos adultos.

Nivel	Colesterol Total (mg/100 ml)	Colesterol-LDL (mg/100 ml)	Triglicéridos (mg/100 ml)	Colesterol-HDL (mg/100 ml)
Bajo	-	-	-	< 35
Deseable	< 200	< 130	< 200	-
Limite alto	200 a 239	130 a 159	200 a 400	-
Alto	≥ 240	≥ 160	400 a 1000	≥ 60
Muy alto	-	-	> 1000	-

La nomenclatura actual y universalmente aceptada de las lipoproteínas proviene de sus siglas en idioma inglés. (

Tabla III)

**Tabla III.** Nomenclatura de las lipoproteínas.

Lipoproteína	Siglas	Ingles
Lipoproteína de alta densidad	HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
Lipoproteína de baja densidad	LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
Lipoproteína de densidad intermedia	IDL	<i>Intermediate Density Lipoprotein</i>
Lipoproteína de muy baja densidad	VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
<i>En general</i>		
Lipoproteínas	Lp	
Apolipoproteínas	Apo	
Lipasa de lipoproteínas	LPL	<i>Lipoprotein Lipase</i>

### ***Trastornos del metabolismo de lípidos***

Las dislipidemias son trastornos del metabolismo lipídico que se expresan por cambios cuantitativos y cualitativos de las lipoproteínas, determinados por alteraciones en la síntesis, degradación y composición de las mismas y que por su magnitud y persistencia causan enfermedad. Las más importantes son la aterosclerosis y la pancreatitis.<sup>23</sup>

Los trastornos son primarios de origen genético; pero el estilo de vida, como hábitos alimentarios, alcohol, consumo de tabaco y actividad física modifican los lípidos. Algunos estados patológicos y fármacos son causa de dislipidemias secundarias.<sup>23</sup>

La grasa aportada por los alimentos modula el nivel de las lipoproteínas sanguíneas. El impacto que tienen las distintas grasas en la lipemia. Las modificaciones más importantes están determinadas por la composición de los ácidos grasos (saturados, monoinsaturados y poliinsaturados) y por el colesterol de la dieta. El 40 a 60 % del colesterol proveniente de los alimentos se absorbe en el intestino.

De acuerdo a los estudios realizados, los ácidos grasos saturados, que se consumen en los alimentos, aumentan el colesterol total y el LDL. El efecto de los hidratos de carbono, proteínas y la fibra es variable y de menor importancia que el de las grasas. El alcohol eleva los triglicéridos, HDL y disminuye LDL. El exceso de calorías aumenta la producción hepática de VLDL.<sup>38,40,41,42,43</sup>

El tabaco, el estrés psicológico y la actividad física, afectan las lipoproteínas; sin embargo la importancia relativa de estos factores se desconoce. Los efectos nocivos del tabaco y los beneficios de la actividad física programada están demostrados. Del mismo modo la edad, el sexo, la menopausia no substituida y la obesidad de tipo visceral o central, afectan el metabolismo de los lípidos y deben ser considerados al diagnóstico y al decidir una intervención terapéutica.<sup>38,44</sup>

La insulina, la hormona tiroidea y el cortisol participan activando algunos pasos del catabolismo de las lipoproteínas. La síntesis de LPL es regulada por insulina, lo mismo que la interacción de LDL y su receptor. El exceso de esteroides eleva triglicéridos y HDL, al igual que los estrógenos.<sup>39,38,45</sup>

La variabilidad de respuesta observada en los lípidos y lipoproteínas frente a cambios de alimentación, actividad física y del estado nutritivo estaría determinada genéticamente. Existen polimorfismos muy variados en los genes que codifican las proteínas que participan en la regulación del metabolismo lipídico. Las variantes genéticas más estudiadas están ubicadas en los genes de apo E y apo B.<sup>23</sup> Junto a los polimorfismos están las mutaciones como la que afecta al gene del receptor LDL que causa la hipercolesterolemia familiar,

también hay por defecto de apo B – 100 que altera la unión al receptor y se conoce como el defecto familiar de apo B – 100. Hay otros defectos genéticos no reconocidos como los que causan la hipertrigliceridemia y la hiperlipidemia familiar combinada. En el último tiempo se están utilizando diferentes estrategias para analizar genes candidatos y la forma de herencia.<sup>39,46,47</sup>

En la tabla IV se agrupan las distintas hiperlipoproteinemias primarias de acuerdo al lípido predominante, se describe el defecto determinante y se comentan algunos aspectos patogénicos y clínicos relevantes.

**Tabla IV.** – Significado clínico del metabolismo de las lipoproteínas en hiperlipoproteinemias primarias.

Trastorno	Defecto	Comentario
Hipercolesterolemia aislada		
Hipercolesterolemia familiar II a	4 clases de defectos del receptor para LDL	Catabolismo de LDL disminuido, aumento LDL y colesterol total. Riesgo coronario elevado, xantomas.
Hipercolesterolemia poligénica	Diversos defectos genéticos desconocidos	Riesgo coronario
Defecto familiar de apo B – 100	Apo B – 100	Riesgo coronario, xantomas
Hiperglicemia familiar combinada	Desconocido	Riesgo coronario
Hipertrigliceridemia aislada		
Tipo I	deficiencia de LPL	Catabolismo lento de QM
Hiperquilomicronemia	producción anormal de LPL deficiencia de apo CII	Riesgo de pancreatitis y xantomas eruptivos
Tipo IV Hipertrigliceridemia	Producción de VLDL aumentada, intolerancia a la glucosa, insulino resistencia Defecto genético desconocido	Diabetes 2, obesidad, alcoholismo, hormonas progestacionales y el colesterol puede estar aumentado Riesgo cardiovascular
Hiperlipidemia familiar combinada	Defecto genético desconocido	Riesgo coronario
Hiperlipemias mixtas		
Tipo III Disbetalipoproteinemia	Anormalidades de apo E que alteran el catabolismo de remanentes, tienen apo E2 que interactúa mal con el receptor hepático.	Aterosclerosis prematura periférica y coronaria, xantomas palmares

Hiperlipidemia familiar combinada	LDL y VLDL elevado con HSL bajo. Origen desconocido	Riesgo coronario
Tipo Hiperquilomicronemia hipertrigliceridemia	QM y VLDL elevados por causa desconocida	Riesgo de pancreatitis LDL y HDL bajo

### ***Incidencia y prevalencia***

Existen enfermedades crónicas del adulto cuya prevalencia ha venido aumentando de manera preocupante, como la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus tipo 2. Además, los cambios en los estilos de vida y tipos de alimentación están incrementando la prevalencia de factores de riesgo para esas enfermedades, como la obesidad y las dislipidemias. En nuestro país se reportó en el año 2000 una prevalencia nacional, en adultos mayores de 20 años, de 30.05 % con hipertensión arterial sistémica, 10.7 % con diabetes mellitus tipo 2 y 24.4 % con obesidad.<sup>49</sup> Por otra parte, se estima que más de 50 % de esa población es portadora de alguna enfermedad crónica no transmisible, como hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2; más de la mitad de ellos lo desconoce y todavía en menor proporción cuenta con un tratamiento farmacológico.<sup>50</sup> Actualmente, estas enfermedades tienen mayor riesgo de mortalidad o de complicaciones cuando se asocian a dislipidemias, por eso es importante detectarlas a temprana edad para evitar complicaciones como el infarto agudo del miocardio y enfermedad vascular cerebral.<sup>51</sup>

En México, los valores promedio del colesterol presentan diferencias significativas entre las distintas zonas geográficas, como también entre diferentes niveles socioeconómicos de la población. Existe mayor prevalencia de hipercolesterolemia en los estratos socioeconómicos medios y altos, en la población del norte del país y a mayor edad. La prevalencia global de hipercolesterolemia en México (23.6 %) es menor que la reportada en Estados

Unidos (39 %) y mayor a la de Japón (7 %), resaltando que esta dislipidemia está determinada por dos factores: la predisposición genética y la dieta.<sup>52</sup>

La hipertrigliceridemia es una de las dislipidemias más frecuentes en la población mexicana. En la población adulta urbana de 20 a 69 años, 24.3 % presenta concentraciones de triglicéridos mayores de 2.24 mmol/l. La prevalencia de hipertrigliceridemia en nuestro país es significativamente mayor a la descrita en otros grupos étnicos. En 2002 se reportó para algunas comunidades del Estado de México una prevalencia de 35 % de hipertrigliceridemia y los valores promedio fueron más altos en las mujeres. Con respecto a los niveles de colesterol, 46% fueron superiores a 200 mg/dl, resultando evidente que el sexo, el nivel socioeconómico y la zona geográfica juegan un papel importante en este tipo de desórdenes.

En la actualidad, incluso en niños se han detectado cifras elevadas de colesterol y triglicéridos en la sangre, debido a la comercialización masiva de alimentos procesados, los cambios de regímenes alimentarios y el abuso de alimentos ricos en grasa animal. En algunos casos se ha detectado que un cambio de 100 mg de colesterol en la dieta por cada 1000 kilocalorías modifica en 12 mg/dL la concentración de colesterol sanguíneo. En la población adolescente se reportó prevalencias de hipercolesterolemia 22.4 % e hipertrigliceridemia de 12 %, en pacientes entre 12 y 18 años de edad. En México, se han descrito prevalencias de 14.5 % de hipertrigliceridemia y de 15.7 % con nivel bajo de lipoproteínas de alta densidad, esto relacionado con los cambios de estilo de vida, sedentarismo y hábitos alimentarios inadecuados.

### ***Modelos de restricción calórico-proteica.***

El modelo de restricción calórico-proteica se ha utilizado en una gran cantidad de estudios con la finalidad de hacer una aproximación a las condiciones de alimentación que sufre la población que se encuentra con algún grado de

malnutrición o desnutrición, la restricción calórico-proteica puede ser implementada con diferente intensidad que se expresan en porcentajes, es decir que una restricción calórico-proteica al 30% significa que el animal en estudio es alimentado con 70% de la cantidad de alimento que ha consumido el animal control, de esta forma en la restricción calórico-proteica al 50% prácticamente el animal en estudio es alimentado con la mitad de la cantidad de alimento que consume el animal control, los diferentes grados de restricción calórico-proteica son implementados dependiendo de la naturaleza del estudio. Se sabe que la reducción de la ingesta calórica aumenta la esperanza de vida.<sup>53</sup> Una dieta nutricionalmente adecuada pero que incluya un 30-40 por ciento menos de calorías que las normales demostró ser eficaz a la hora de alargar la esperanza de vida y retrasar la aparición de enfermedades relacionadas con la edad.<sup>53</sup> Sin embargo una restricción calórico-proteica más aguda es capaz de generar alteraciones que comprometen el estado de salud.

De esta manera es que este tipo de diseños experimentales adquiere tal validez tan es así que en la última década se han desarrollado estudios basados en la restricción calórico-proteica, entre los que podemos encontrar relacionados con los mecanismos de la programación fetal, desarrollando el conocimiento al considerar los estudios iniciales establecidos y ampliado nuestra la percepción del fenómeno, los estudios más recientes han comenzado centrarse en los mecanismos moleculares y celulares que subyacen los cambios fisiológicos considerados como de programación.<sup>54, 55, 56</sup>

## **V. Justificación.**

El bajo peso al nacer asociado a la restricción en el crecimiento intrauterino está relacionado con trastornos en los niveles de lípidos, cardiopatía coronaria, accidente vascular encefálico, hipertensión arterial, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes y obesidad que se manifiesta en edad adulta e incluso en algunos casos desde la infancia. La hipótesis de programación fetal plantea que estas enfermedades se originan debido a alteraciones en el desarrollo, en respuesta a la malnutrición durante la vida fetal y la infancia generando adaptaciones por parte del feto para su supervivencia.

La hipótesis del origen fetal de las enfermedades propone que estas adaptaciones que ocurren en respuesta a la desnutrición *in útero* se tornan permanentes. Esto se debe a que las adaptaciones ocurren en etapa crítica del desarrollo, en la que el feto es capaz de cambiar para adaptarse a el ambiente, pero persisten después del nacimiento hasta una etapa en que al individuo le resultan contraproducentes estos cambios, lo que crea anomalías metabólicas que luego conducen a la diabetes de tipo 2 y a la cardiopatía coronaria. Puede ser que estas anomalías no produzcan la enfermedad de inmediato, pero al menos reducirá el umbral de este individuo para desarrollar la enfermedad en la vida adulta en presencia de obesidad u otros factores adversos del estilo de vida. Estudios previos han sugerido que el origen posible de la enfermedad cardiovascular puede ser durante el desarrollo fetal y este a la vez está relacionado con alteraciones en los niveles de lípidos séricos.<sup>57</sup>

Por otro lado, las dislipidemias se han propuesto que se originan por alteraciones en la homeostasis de los ácidos grasos, no se conoce si la restricción calórica proteica durante el desarrollo fetal y posnatal de las ratas modifique la homeostasis de los lípidos por lo que planteamos la siguiente:

## **VI. Hipótesis.**

- ❖ La restricción proteico-calórica prenatal y postnatal modifica la homeostasis de los lípidos.

## **VII. Objetivos generales.**

- ❖ Determinar el perfil de lípidos en ratas con restricción calórico-proteica prenatal y postnatal.

## **VIII. Objetivos particulares.**

- ❖ Implementar un modelo de restricción calórico-proteica prenatal y postnatal en ratas.
- ❖ Implementar un modelo de recuperación nutricional en etapa postnatal de ratas con restricción calórico-proteica.
- ❖ Determinar el efecto de la restricción calórico-proteica sobre el perfil de lípidos.

## **IX. Material y Métodos.**

### ***Animales de experimentación.***

Para este estudio se utilizaron ratas hembra de 8 semanas de edad de la cepa Wistar bajo los estándares nacionales<sup>24</sup> e internacionales.<sup>25</sup> Sobre el cuidado y manejo de animales para la investigación. Las ratas fueron distribuidas en cuatro grupos con esquemas de nutricional diferente, a las dos semanas de llevar el tratamiento de alimentación las ratas fueron sometidas a cruza, las ratas fueron sacrificadas hasta el momento del destete de sus crías. Las crías de las ratas fueron sometidas a tratamiento alimenticio hasta cumplir los 60 días de edad.

### ***Aspectos éticos***

Las ratas de experimentación se trataron de acuerdo a las normas nacionales e internacionales de cuidados y manejo en animales de experimentación (American Veterinary Medical Association, 2001), los cuales estuvieron en vigilancia en el bioterio de la Facultad de Químico Farmacobiología de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo de acuerdo con las disposiciones generales del Reglamento de la Ley General de Salud y la norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 (Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio) .

Los animales tuvieron un area asignada bajo las condiciones ambientales de control de temperatura, humedad relativa de 60% y ciclos de luz-oscuridad (Capitulo 6, de la NOM-062-ZOO-1999). La eutanasia que se realizo a los animales fue por el método físico de decapitación (Capitulo 9, de la NOM-062-ZOO-1999). El manejo con respecto a la disposición final de productos biológicos se determino de acuerdo con lo establecido en la NOM-087-ECOL-1995.

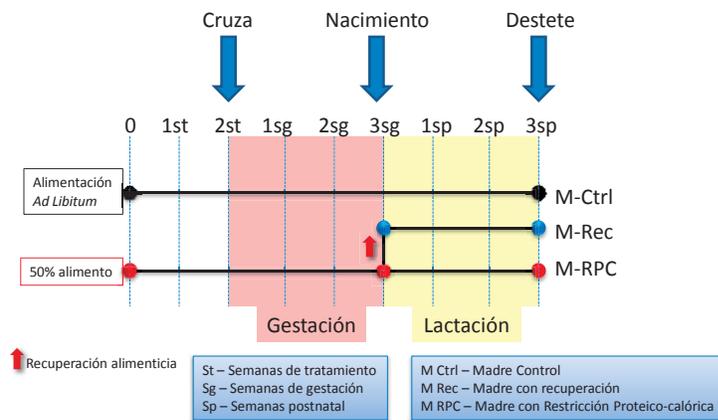
### ***Tipos de Alimentación.***

El primer grupo denominado “Grupo M-Control” tuvo el alimento disponible de manera continua (dieta *ad libitum*) con medición del alimento consumido por cada día; para esto se le proporciono una cantidad conocida de alimento (CCA) Rodent Lab Chow 5001 y al cabo de 24 hrs se pesó el alimento restante en la jaula (AR), con esto se determino el alimento consumido por día de cada animal. El segundo grupo denominado “Grupo M-RPC” se alimento cada día con el cincuenta por ciento del alimento consumido por el Grupo M-Control (a esta restricción nosotros denominamos Dieta RCP).

$$\frac{(CCA - AR)}{2} = \text{Dieta RCP}$$

### ***Distribución de los grupos de ratas madre.***

Para el estudio se crearon tres grupos distintos de ratas madre; Grupo Control, Grupo M-RPC y un tercer grupo denominado Grupo M-Rec. Las dietas de los dos primeros grupos se describen en el apartado anterior, que duraron desde dos semanas antes de la crusa (inicio del experimento) hasta el momento del destete de sus crías, el tercer grupo inicio con “dieta RPC” desde el día 1 experimental hasta el momento del nacimiento de sus crías, día en que se le proporciono la “dieta *Ad Libitum*” con el fin de generar recuperación nutricional, este grupo fue nombrado “Grupo M-Rec” (Figura 6).



**Figura 6.-** Estrategia experimental, distribución de los grupos de ratas madre.

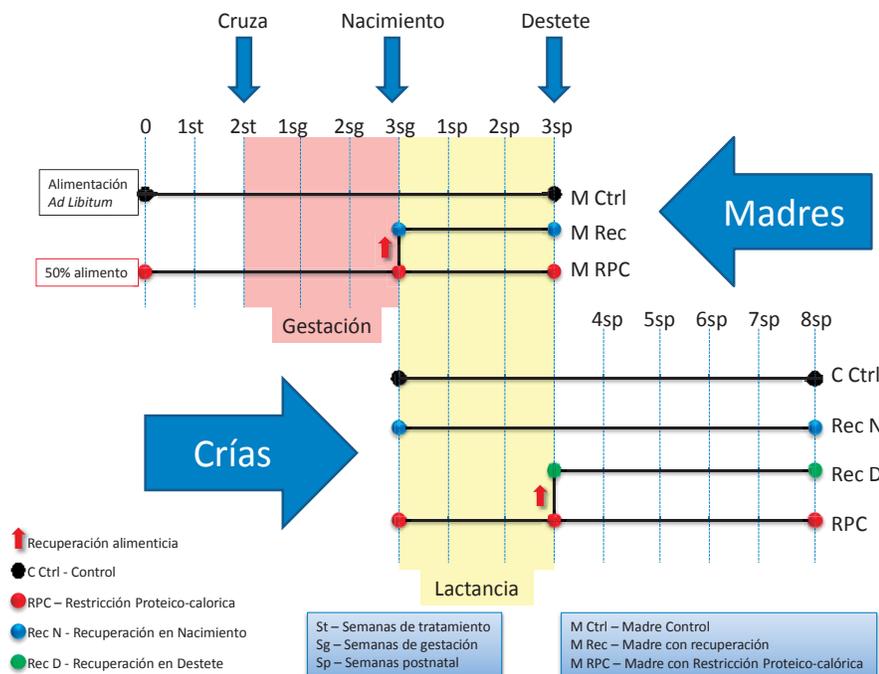
### ***Distribución de los grupos de ratas cría.***

Posteriormente durante la lactación el Grupo RPC fue dividido en dos grupos; el primer grupo se cambió a “dieta *Ad Libitum*” generando una Recuperación Nutricional y se denominó “Grupo RecN” y el segundo grupo permaneció con la dieta RPC. En el momento del destete las crías obtenidas del grupo M-Rec fueron distribuidas en dos grupos; el primer grupo continuó con la dieta RPC y el segundo grupo se cambió a “dieta *Ad Libitum*” generando una Recuperación nutricional a este grupo lo nombramos “Grupo RecD” (Tabla V).

**Tabla V.** - Distribución de los grupos experimentales en el periodo gestacional y de lactación.

Grupos	Gestacional	Lactación	Posdestete
Control	ad líbitum	ad líbitum	ad líbitum
RPC	RCP-50%	RCP-50%	RCP-50%
RecN	RCP-50%	ad líbitum	ad líbitum
RecD	RCP-50%	RCP-50%	ad líbitum

En el momento del destete las ratas de cada grupo se distribuyeron como se muestra en la Figura 7.



**Figura 7.** - Estrategia experimental; distribución de los grupos y diferentes dietas.

### **Determinación de parámetros bioquímicos**

Una vez que las ratas tuvieron la edad para el análisis se determinaron las concentraciones de colesterol total, triglicéridos, HDL, VLDL, LDL, lípidos totales, glucosa y albumina en plasma obtenido después de centrifugar las muestras sanguíneas a 3,500 rpm durante 15 min a 4 °C. Para esto se utilizaron métodos convencionales enzimáticos y colorimétricos. Se utilizó un analizador RADOX.

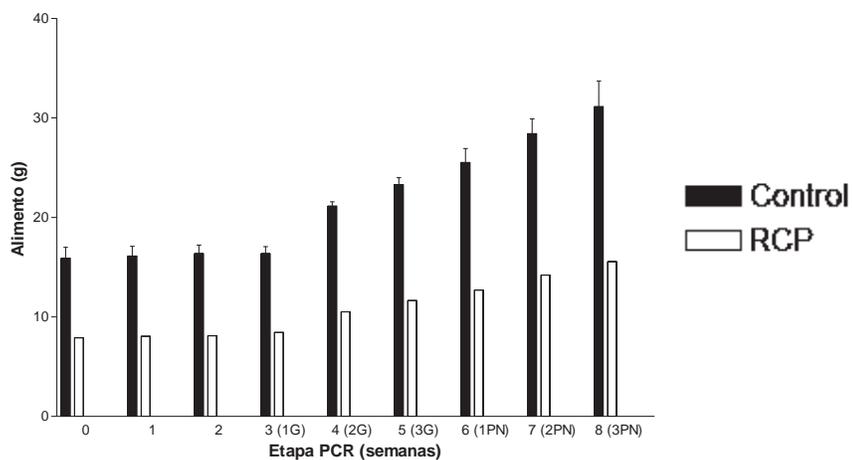
### **Análisis estadístico**

Las bases de datos se crearon en el programa Microsoft Office Excel 2007 y el análisis estadístico se realizó utilizando el programa GraphPad Prism Versión 3.0. Los datos se expresaron como la media  $\pm$  desviación estándar (D.E.). Los datos del peso corporal de las madres y de las crías, ingesta de alimentos, y de las pruebas bioquímicas se analizaron mediante T “student”. El nivel de significancia estadística se consideró con una  $p < 0.05$ .

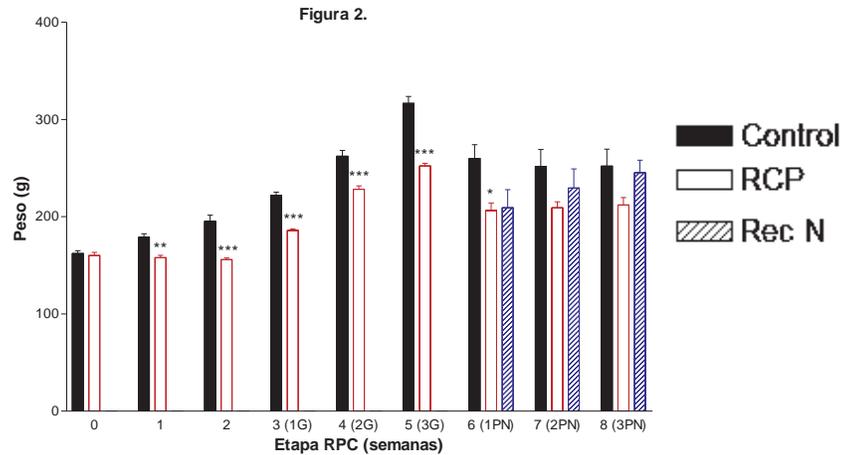
## **X. Resultados.**

### ***Peso corporal de las madres durante la gestación***

El desarrollo de este modelo de ratas con restricción en el crecimiento intrauterino se obtuvo por desnutrición materna durante la gestación, el peso de las madres se midió al inicio del experimento y cada semana a lo largo del experimento, en la figura 8 se muestra la cantidad de alimento ingerido por las ratas del grupo control, del promedio se proporcionó el 50% al grupo de ratas con RPC, se puede observar que las ratas del grupo control aumentan el consumo de alimento durante la gestación y en el período de alimentación de sus crías. En la Figura 9 se puede apreciar la ganancia de peso del grupo control, en cambio el grupo con RPC no obtuvo la misma ganancia en el peso hasta la semana 5 (3G) que fue la medición previa al nacimiento, en el nacimiento se observa disminución del peso debido a que dieron a luz a sus crías, el grupo M-Rec en el momento de la lactancia tiende a recuperar el peso pudiéndose observar alcanzar el peso de las ratas control.



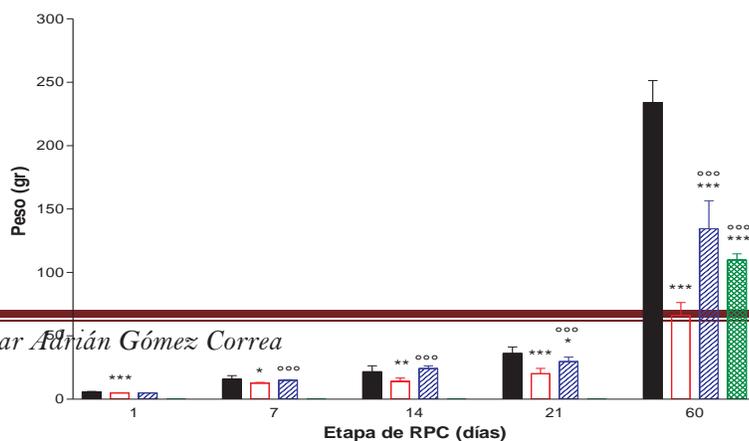
**Figura 8.** - Alimento consumido por las ratas madre.  $\bar{x} \pm D.E.$  n = 14.

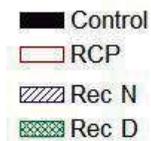


**Figura 9.-** Peso de las ratas madre.  $\bar{x} \pm D.E.$  n = 14. \* p < 0.05 \*\* p < 0.01 \*\*\* p < 0.001. ° comparado con el grupo RCP.

### ***Seguimiento del peso corporal desde el nacimiento hasta los 60 días de edad.***

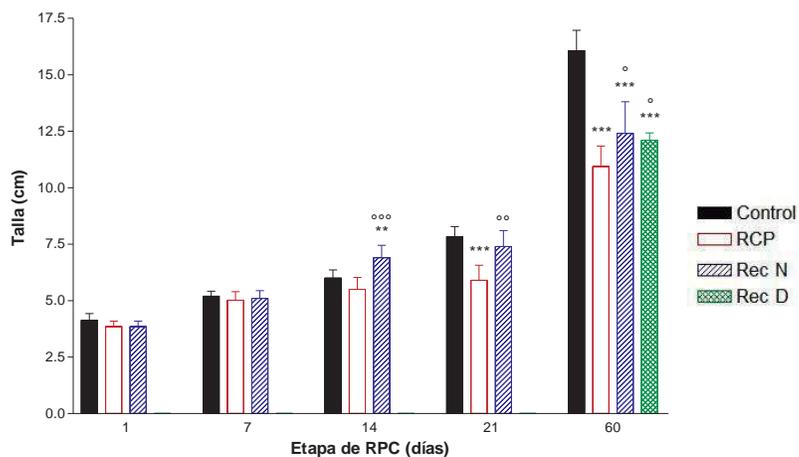
La medición del peso corporal de las crías de cada grupo se realizó en los días 1, 7, 14, 21 y 60. Se observó diferencia significativa en el peso al nacimiento entre las crías de los grupos que presentaron RPC con respecto al grupo control (Figura 10). Los grupos experimentales no alcanzaron los valores del grupo control a los 60 días de edad, los grupos con recuperación alimenticia Rec-N y Rec-D ganaron peso de forma significativa con respecto al grupo RPC.





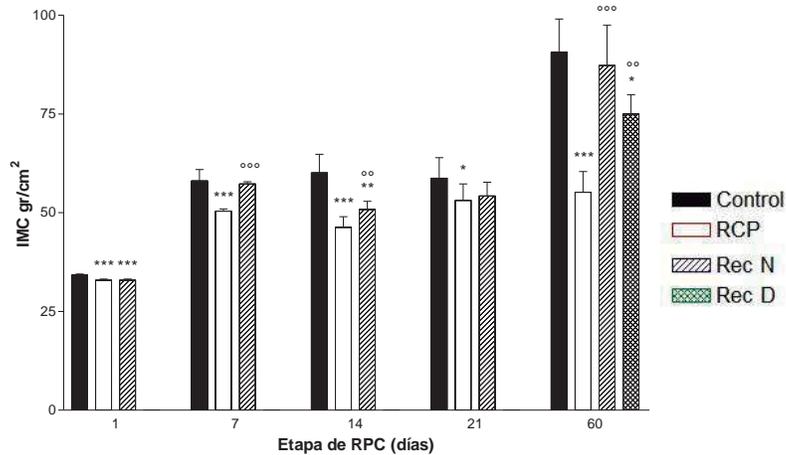
**Figura 10.** – Peso corporal de las ratas cría.  $\bar{x} \pm D.E.$  n = 39. \* p < 0.05 \*\* p < 0.01 \*\*\* p < 0.001. ° comparado con el grupo RCP.

La longitud céfalo-sacra (LCS) de las crías (Figura 11) no presentó cambios considerables en los primeros 21 días de nacimiento, es solo hasta los 60 días de edad cuando se observa que los grupo RPC, Rec-N y Rec-D no alcanzan la longitud del grupo control mostrando diferencias estadísticamente significativas.



**Figura 11.** – Longitud céfalo-sacra de las ratas cría.  $\bar{x} \pm D.E.$  n = 39. \* p < 0.05 \*\* p < 0.01 \*\*\* p < 0.001. ° comparado con el grupo RCP.

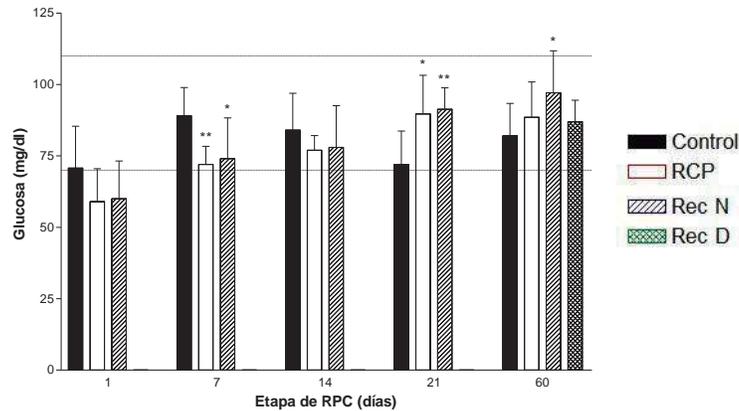
La figura 12 muestra el índice de masa corporal de las ratas crías de los grupos experimentales, se puede observar que en los días postnatales existió tendencia a disminuir con respecto al grupo control.



**Figura 12.** – Índice de masa corporal de las ratas cría.  $\bar{x} \pm D.E.$  n = 39. \* p < 0.05 \*\* p < 0.01 \*\*\* p < 0.001. ° comparado con el grupo RCP.

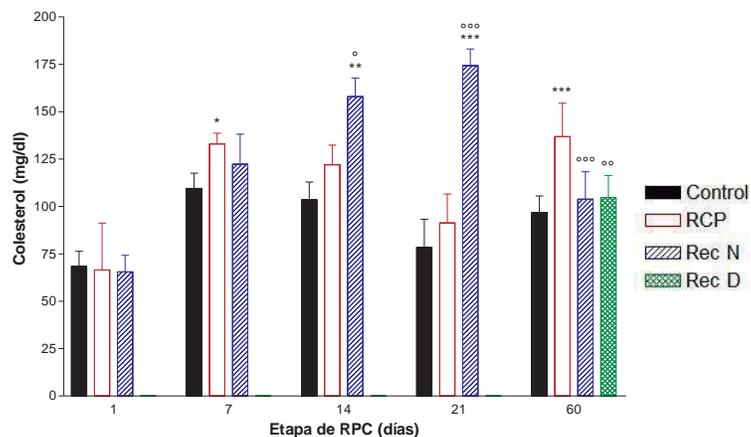
### ***Seguimiento de los parámetros bioquímicos en plasma de las ratas cría desde el nacimiento hasta los 60 días de edad.***

El nivel de glucosa (Figura 13) de los animales en experimentación no muestran ninguna tendencia de cambio en los grupos analizados, incluso el valor para la muestra tomada para el día de nacimiento se mantiene cercano a 70 mg/dl en el grupo control y por debajo de este nivel en los grupos problema Rec-N y Rec-D, en las tomas posteriores este patrón se pierde.



**Figura 13.** – Nivel de glucosa en las ratas cría.  $\bar{x} \pm D.E.$  n = 33. \* p < 0.05 \*\* p < 0.01 \*\*\* p < 0.001. ° comparado con el grupo RCP.

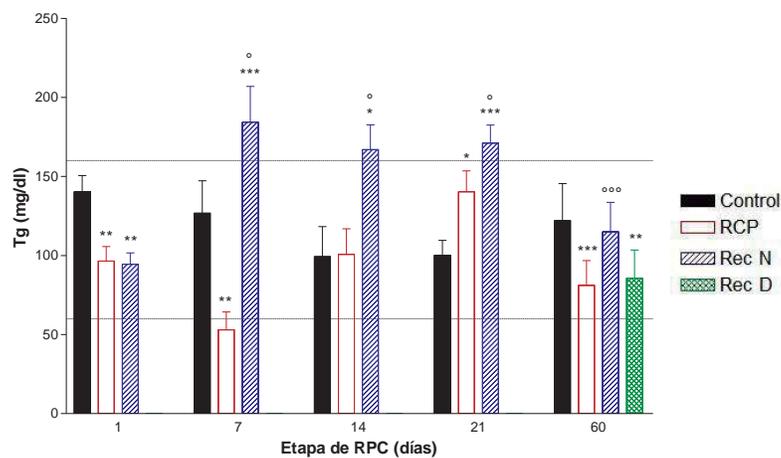
En el análisis de colesterol total (Figura 14) se observa que los niveles del grupo control oscilan por debajo de los 110 mg/dl mientras que los niveles del grupo RPC permanecen por arriba de los valores del grupo control, sin marcar una diferencia significativa hasta el día 60. Por otro lado los niveles del grupo Rec-N tienden a elevarse hasta encontrar su pico de 174.33 mg/dl a los 21 días de edad, posteriormente a los 60 días de edad no se muestra diferencia significativa con el grupo control.



**Figura 14.** - Nivel de colesterol total en las ratas cría.  $\bar{x} \pm D.E.$  n = 33. \* p < 0.05 \*\* p < 0.01 \*\*\* p < 0.001. ° comparado con el grupo RCP.

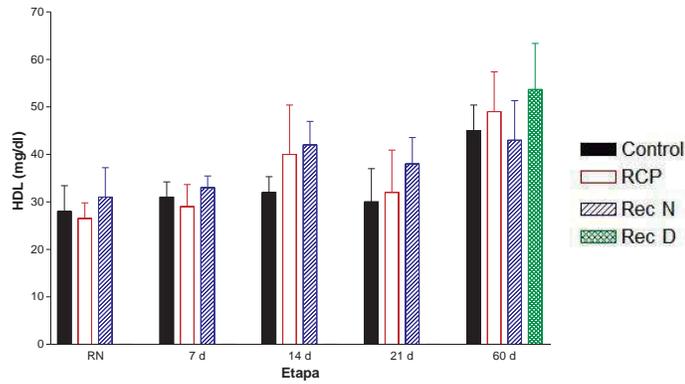
En el análisis de triglicéridos (Figura 15), se observa que los niveles para el grupo control se mantienen entre 100 mg/dl y 140 mg/dl, el grupo en

desnutrición en la muestra del día 7 de nacimiento presenta 53 mm/dl que es el valor más bajo para este grupo, ya que en las otras etapas presenta valores no significativos. Los niveles de triglicéridos del grupo Rec-N a partir de la muestra del día 7 de nacimiento presentan una marcada diferencia con respecto al grupo control, mostrando valores de 184 mg/dl al día 7, 167 mg/dl al día 14 y 171 mg/dl al día 21. Posteriormente al día 60 de nacimiento los valores en los niveles de triglicéridos para este grupo no mostraron diferencia con respecto al grupo control.

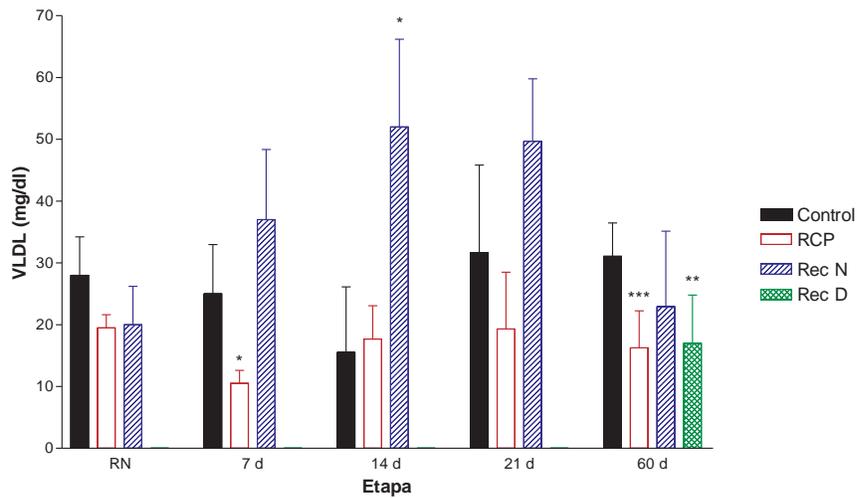


**Figura 15.** - Nivel de triglicéridos en plasma en las ratas cría.  $\bar{x} \pm D.E.$  n = 33. \*  $p < 0.05$  \*\*  $p < 0.01$  \*\*\*  $p < 0.001$ . ° comparado con el grupo RCP.

Los valores para los niveles de HDL (Figura 16) no mostraron diferencias significativas entre los grupos. Por otro lado, todos los grupos a lo largo del experimento mostraron tendencia a incrementar los valores de HDL comparando el día 1 con el día 60. Sin embargo, cuando se analizaron las fracciones de colesterol de baja densidad (VLDL) y de muy baja densidad (HDL), éstas mostraron diferencias significativas en los grupos RCP, RecN, y RecD comparadas con el grupo control (Fig. 17 y Fig. 18, respectivamente).



**Figura 16.-** Nivel de Colesterol de alta densidad (HDL) en las ratas cría.  $\bar{x} \pm$  D.E. n = 26. \* p < 0.05 \*\* p < 0.01 \*\*\* p < 0.001. ° comparado con el grupo RCP.



**Figura 17.-** Nivel colesterol de muy baja densidad (VLDL) de ratas cría.  $\bar{x} \pm$  D.E. n= 26. \* p < 0.05 \*\* p < 0.01 \*\*\* p < 0.001. ° comparado con el grupo RCP.

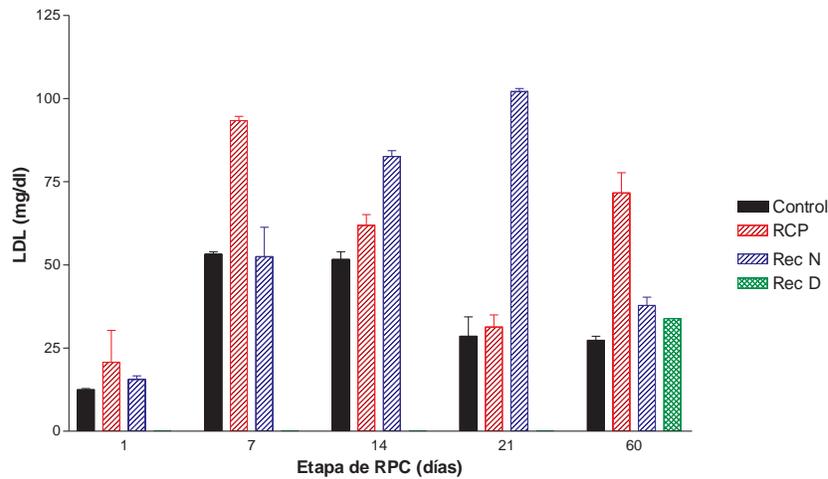


Figura 18. – Nivel de colesterol de baja densidad (LDL) de ratas cría.  $\bar{x} \pm$  D.E. n= 26. \* P < 0.05 \*\* P < 0.01 \*\*\* P < 0.001. ° comparado con el grupo RPC.

La figura 19, muestra los niveles de albúmina en plasma, se puede observar que al nacimiento los grupos experimentales muestran disminución de la misma comparadas con el grupo control, indicando que la RPC es un parámetro de desnutrición, posteriormente existe recuperación de los niveles de albúmina, sugiriendo que el organismo de las ratas del grupo experimental compensan la disminución por algún mecanismo, probablemente disminuyendo su metabolismo.

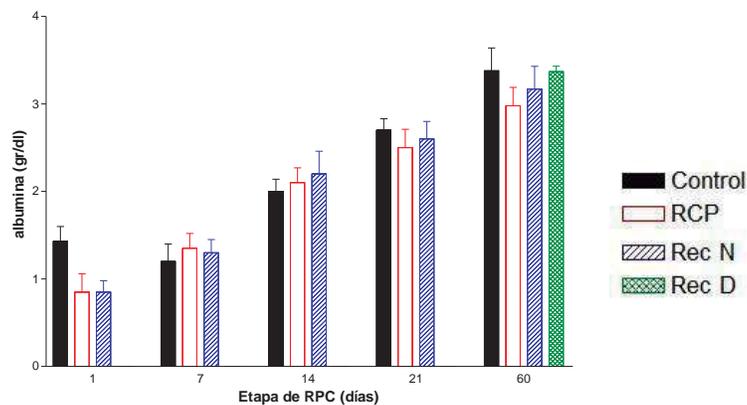


Figura 19. - Nivel de albúmina en las ratas cría.  $\bar{x} \pm$  D.E. n = 33. \* p < 0.05 \*\* p < 0.01 \*\*\* p < 0.001. ° comparado con el grupo RCP.

## ***XI. Discusión.***

En las últimas décadas, diversas áreas de investigación han sugerido que los eventos implicados en el desarrollo fetal tienen efectos a largo plazo e influyen en la salud durante la vida adulta. Actualmente se conocen factores ambientales, como la dieta, que pueden influir en la expresión de genes *in utero* y establecer patrones fisiológicos y estructurales relacionados con la supervivencia del individuo. La programación fetal de diversas enfermedades puede darse desde alteraciones permanentes de una o más vías relevantes durante el desarrollo embrionario y perinatal. Algunos de éstos no sólo influyen en el sujeto sino también producen efectos que alteran la programación de generaciones futuras.<sup>58</sup> La importancia de estos efectos ha llevado a estudios realizados en modelos de animales con restricción nutricional en etapas tempranas de la vida<sup>59</sup>, pero hasta la fecha se desconoce cómo influye la restricción en los niveles de lípidos en estos modelos.

En este estudio se utilizó un modelo experimental de restricción de alimento (50%) en la etapa embrionaria y perinatal que anteriormente fue estandarizado en el mismo laboratorio.<sup>64</sup> Los resultados confirman que la restricción de alimento durante la vida *in utero* conduce al desarrollo del BPN. Lo mismo se ha reportado en otros estudios, con una condición de desnutrición similar. Asimismo, el BPN es seguido de la posterior recuperación ya sea en el nacimiento o en el destete (21 días de edad), genera el desarrollo de un estado de obesidad. Del mismo modo, en otros estudios<sup>59,60</sup> se observó que la restricción del alimento al 50% durante las primeras 2 semanas de gestación en ratas, aunado al consumo de una dieta HL en la vida postnatal de las crías, estas últimas presentan un estado de obesidad a las 6 semanas de edad que pueden relacionarse con los hallazgos de este estudio que muestran un incremento en los niveles de colesterol y triglicéridos en las semanas 2 y 3 de edad que demuestra un desbalance en el metabolismo de lípidos a pesar de tener dieta *ad libitum* e isoproteica. De esta manera, la obesidad en roedores

puede ser programada por dieta hipoproteínica lo que apoya la hipótesis de que las alteraciones intrauterinas en la disponibilidad de nutrientes pueden inducir alteraciones metabólicas en la vida postnatal.

Una característica importante del modelo estudiado en este trabajo es la ganancia de peso corporal, que conduce a la recuperación del crecimiento en la vida postnatal temprana. Las crías con BPN fueron capaces de recuperar e incluso superar el peso alcanzado por el grupo control. El aumento acelerado de peso corporal comenzó durante la lactancia, de modo que las ratas desnutridas durante la gestación superaron en peso al grupo control a partir del destete. Estos hallazgos sugieren que uno de los efectos de la desnutrición uterina, y que se manifiesta en la etapa neonatal es la acumulación de lípidos en tejido adiposo, que no precisamente se debe a una sobrealimentación. Sin embargo, los mecanismos de programación fetal que podrían estar alterados y participar en esta sobrealimentación se desconocen.

Los resultados de este estudio confirman la recuperación del crecimiento observado en otros estudios en modelos animales realizados por Ozanne et al., (2004),<sup>61</sup> lo cual indica que la restricción de nutrientes in utero tiene un efecto importante sobre el crecimiento postnatal. Los estudios realizados por Ozanne y Hales (2004),<sup>62</sup> así como por Desai et al., (2005),<sup>63</sup> muestran que la programación in útero da origen a la obesidad que puede relacionarse a la modificación en el metabolismo de lípidos.

## **XII. Conclusión.**

La restricción calórica proteica durante la gestación altera la homeostasis de los ácidos grasos, lo cual puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad en la etapa adulta.

### **XIII. Bibliografía.**

1. - WHO, Fact Files “10 Facts on nutrition” (Junio 16, 2008) [En línea] Disponible en <http://www.who.int/features/factfiles/nutrition/facts/en/index.html> [Citado Noviembre 1, 2009]
2. - Parra g.l., Téllez g.j., Escobar b.c. 2003 La desnutrición y sus consecuencias sobre el metabolismo intermedio. Rev fac med UNAM. 46: 32-36
- 3.- Gómez F. Ramos R. Frenk S. Cravioto J. Chavez R. Vazquez J. 1956 Mortality in second and third degree malnutrition. The Journal of Tropical Pediatrics. pp 1275 – 1280.
4. - WHO, ICD-10 Versión 2007 “Malnutrition (E40-E46)” [En línea] Disponible en <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/> [Citado Marzo 22, 2010]
5. - Torun B., Chew F. 2002 “Desnutrición calórico-proteica” Cap 59 en “Nutrición en salud y enfermedad” Maurice E., James, Moshe, A., Catharine (Eds.) Mc Graw Hill. Vol. II Pg 1103
6. - Thomson Reuters foundation “Food and hunger” (Octubre 28, 2009) [En línea] Disponible en <http://www.alertnet.org/db/topics/HUNGER.htm> [Citado Junio 23, 2010]
7. - FAO, Visión General del Hambre (2009) [En línea] Disponible en [http://www.fao.org/hunger/hunger\\_home/hunger\\_at\\_glance/es/](http://www.fao.org/hunger/hunger_home/hunger_at_glance/es/) [Citado Junio 23, 2010]

8. - United Nations. Unicef, Special Sessions on Children (Mayo 10, 2002) [En línea] Disponible en [http://www.unicef.org/specialsession/about/sgreport-pdf/02\\_ChildMalnutrition\\_D7341Insert\\_English.pdf](http://www.unicef.org/specialsession/about/sgreport-pdf/02_ChildMalnutrition_D7341Insert_English.pdf) [Citado Julio 5, 2010]
  
9. - Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social. (Junio 2009) Informe de evolución histórica de la situación nutricional de la población y los programas de alimentación, nutrición y abasto en México [En línea] Disponible en <http://www.coneval.gob.mx/contenido/home/6798.pdf> [Citado Julio 5, 2010]
  
10. - Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Rivera-Dommarco JA. Resultados de Nutrición de la ENSANUT 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2007.
  
11. - William C.H. 2002 “Requerimientos nutricionales durante la infancia” Cap 51 en “Nutrición en salud y enfermedad” Maurice E., James, Moshe, A., Catharine (Eds.) Mc Graw Hill. Vol. I Pg. 965, 975
  
12. - Hans Hilger Ropers. 2010. Genetics of Early Onset Cognitive Impairment. Annual Review of Genomics and Human Genetics. Vol. 11: 161-187.
  
13. - Vonnahme K.A. 2007 Nutrition during gestation and fetal programming, The Range Beef Cow Symposium XX, Fort Collins, Colorado
  
14. - Moreno JM. And Damau J. 2001. Alteraciones en la nutrición fetal y efectos a largo fetal y efectos a largo plazo: ¿algo más que una plazo: ¿algo más que una hipótesis? Acta Pediátrica Española, Vol. 59, N.o 10.
  
15. - Gazi I, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf M: Metabolic Syndrome: Clinical Features Leading to Therapeutic Strategies. Vasc Dis Prev 2004, 1:243-253.

16. - Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001, 285:2486-2497.
17. - Brunzell JD, Hokanson JE: Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. Diabetes Care 1999, 22:C10-C13.
18. - Austin MA: Triglyceride, small, dense low-density lipoprotein, and the atherogenic lipoprotein phenotype. Curr Atheroscler Rep 2000, 2:200-207.
19. - Lamarche B, Lemieux I, Despres JP: The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, pathophysiology, and therapeutic aspects. Diabetes Metab 1999, 25:199-211.
20. - Lamarche B, Tchernof A, Moorjani AS, Cantin B, Dagenais GR, LupienPJ, Despres JP: Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. Circulation 1997, 95:69-75.
21. - Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM: Association of small lowdensity lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. JAMA 1996, 276:875-881.
22. - Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, et al. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and controls. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996;16:984-991
23. – Zavala Urzúa C. Dislipidemias: Trastornos del metabolismo de los lípidos. Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital del Salvador Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. [en línea] disponible en <http://bitacoramedica.com/>

weblog/wp-content/uploads/2007/02/dislipidemias1.pdf (citado 18 de noviembre de 2010).

24. - Ley federal de sanidad animal, Título tercero, Del bienestar de los animales, importación, tránsito internacional y exportación. Capítulo i. Del bienestar de los animales. Artículo 20. Disponible en <http://www.diputados.gob.mx/leyesbiblio/pdf/lfsa.pdf> [Citado Octubre 12, 2010]

25. - European commission, “council directive (86/609/eec)” (noviembre 24, 1986). [en línea] disponible en [http://europa.eu/comm/food/fs/aw/aw\\_legislation/scientific/86-609-eec\\_en.pdf](http://europa.eu/comm/food/fs/aw/aw_legislation/scientific/86-609-eec_en.pdf) [citado noviembre 1, 2009]

26. - barker dj, hales cn. 1993 type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome x): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*; 36: 62-67.

27. - Tremblay j, Hamet p. 2008 Impact of genetic and epigenetic factors from early life to later disease. *Metabolism*; 57 (suppl 2): s27-31.

28. - Albarrán-Bravo S. 2009 Efecto de la restricción proteico calórica prenatal y postnatal sobre el estrés oxidativo y nitrosativo a nivel mitocondrial. Tesis de maestría. U.M.S.N.H.

29. - Leibowitz SF, Dourmashkin JT, Chang GQ, Hill Jo, Gayles EC, Fried SK, Wang J. 2004. Acute high-fat diet paradigms link galanin to triglycerides and their transport and metabolism in muscle. *brain res*;1008:168–178. [pubmed: 15145753]

30. - FAO, Natural Resources and Environment (1996) [En línea] Disponible en <http://www.fao.org/sd/spdirect/gis/wfs1.htm> [Citado Junio 23, 2010]

31. - FAO, Visión General del Hambre “gráficos” (2009) [En línea] Disponible en [http://www.fao.org/hunger/hunger\\_graphics/es/](http://www.fao.org/hunger/hunger_graphics/es/) [Citado Junio 23, 2010]
32. - Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Resultados por entidad federativa, Michoacán. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública-Secretaría de Salud, 2007
33. - Stary HC. Evolution and progression of atherosclerosis lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989;9(supl 1):I.19-I.32.
34. - Newman WP, Wattigney W, Berenson GS. Autopsy studies in United States children and adolescents. Relationship of risk factors to atherosclerosis lesions. *Ann NY Acad Sci.* 1991;623:16-25.
35. - Mouratidis B, Vaughn-Neil EF, Gilday DL, et al. Detection of silent coronary artery disease in adolescents and young adults with familial hypercholesterolemia by single-photon emission computed tomography thallium-201 scanning. *Am J Cardiol.* 1992;70:1109-1112.
36. - Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D. et al. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to lipoprotein(a) level. *J Clin Invest.* 1994;93:50-55.
37. - Islas Andrade S. Revilla Monsalve M C. 2005 Diabetes y dislipidemias Capitulo 30. Diabetes Mellitus, tercera edición. Mc Graw Hill. pp. 484-489
38. - <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/laa/kliin/vk/ilmonen/2luku.html> (buscar bien la cita).
39. - <http://web.indstate.edu/thcme/mwking/lipoproteins.html>.

40. - Hulley SB. The US National Education Program Adult Treatment Guidelines. *Drugs* 1988, 36(supp 3) 100-104.
41. - Keys A. serum -cholesterol response to changes in dietary lipids. *Am j clin nutr* 1966,:19:175-181
42. - Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults.summary of the second report of the national cholesterol education program(necp) expert panel on detection,evaluation, and treatment og high blood cholesterol in adults (adult treatment panel ii)*jama* 1993,269:3015-3023.
43. - Hegsted DM Serum-cholesterol response to dietary cholesterol: a re-evaluation. *Am j clin nutr* 1986; 44:299-305.
44. - Connor we.et al the dietary treatment of hyperlipidemia. Symposium on lipids disordes.*med clin of norh am*1982, 66:485-517
45. - Stone nj.secondary causes of hyperlipidemia: *med clin of north am.*1994, 78:117-141
46. - Kraussrm. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans. *J lipid res*,1982, 23:97-104.
47. - Ordovás JM. Genética de las hiperlipemias. En: Carmena R y Ordovás JM. *Hiperlipemias clínica y tratamiento.*1999 ed. Doyma, SA. Pp41-61
48. - Torun B. Chew F. Desnutrición calórico-proteica capítulo 59. Shils M.E. Olson J.A. Shike M. Ross C.A. *Nutrición en salud y enfermedad.* Mc Graw Hill. Vol II, pp. 1103-1113.

49. – Martínez Hernández, A.F. Chávez Aguirre, R. 2007 Prevalencia y comorbilidad de dislipidemias en el primer nivel de atención. *Rev Med Inst Seguro Soc* 2007; 45 (5): 469-475
- 50.- Velásquez-Monroy O, Rosas-Peralta M. Lara-Esqueda A, Pastelín-Hernández G, Sánchez-Castillo C, et al. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: Resultados finales de la encuesta nacional de salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2003;73(1):62-77.
51. - Meaney E, Vela A, Ramos A, Alemao E, Yin D. Cumplimiento de las metas con reductores del colesterol en pacientes mexicanos. El estudio cometa México. *Gac med mex* 2004;140(5): 493-501.
52. - Morán S, Rodríguez-Leal G, Ramos M, Duque MX, Guevara L, Uribe M. Concentración de colesterol plasmático; prevalencia y factores asociados con hipercolesterolemia. Estudio transversal en la unidad de diagnóstico médica sur. *Rev medica sur* 2000;7(1):6-9.
53. - Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, Allison DB, Cruzen C, Simmons HA, Kemnitz JW, Weindruch R. 2009. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*. 2009 Jul 10;325(5937):201-4.
54. - Jeffrey Schwartz. Janna I. Morrison. 2004 Impact and mechanisms of fetal physiological programming. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288:R11-R15, 2005. doi:10.1152/ajpregu.00698.2004.
55. - Holemans K, Aerts L, and Van Assche FA. Fetal growth restriction and consequences for the offspring in animal models. *J Soc Gynecol Investig* 10: 392–399, 2003.

56. - Anastasia A. Varvarigou. 2010. Intrauterine Growth Restriction as a Potential Risk Factor for Disease Onset in Adulthood. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 23, 215-224 (2010).

57. - Wulf Palinski. Claudio Napoli. 2002. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. *The FASEB Journal*. 0892-6638/02/0016-1348.

58 . - Hall JG. 2007. The importance of the fetal origins of adult disease for geneticists. *Clin Genet* 72(2):67-73.

59. - Anguita RM, Sigulem DM, Sawaya AL. (1993) Intrauterine food restriction is associated with obesity in young rats. *J Nutr* 123(8):1421–1428.

60. - Jones AP, Simson EL, Friedman MI. (1984). Gestational undernutrition and the development of obesity in rats. *J Nutr* 114(8):1484–1492.

61. - Ozanne SE, Lewis R, Jennings BJ, Hales CN. (2004). Early programming of weight gain in mice prevents the induction of obesity by a highly palatable diet. *Clin Sci* 106(2):141–145.

62. - Ozanne SE, Hales CN. (2004). Lifespan: catch-up growth and obesity in male mice. *Nature* 427(6973):411–412.

63. - Desai M, Gayle D, Babu J, Ross MG. (2005). Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: modulation by newborn nutrition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288(1):R91–96.

64. – Albarran Bravo S. 2006 Implementación de un modelo de desnutrición proteico-calórica en ratas para el estudio de síndrome metabólico. Tesis de

Licenciatura. Facultad de Químico Farmacobiología. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.